



REC'D 26 MAY 2000

WIPO

PCT

# BREVET D'INVENTION

FR00/01246

4

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

16 MAI 2000

Fait à Paris, le .....

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire ou à l'encre d'imprimerie.

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| DATE DE REMISE DES PIÈCES <b>11 MAI 1999</b><br>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL <b>99 05978</b><br>DÉPARTEMENT DE DÉPÔT <b>75</b><br>DATE DE DÉPÔT <b>11 MAI 1999</b>  |  | 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE<br>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE<br><br><b>Madame Elisabeth THOURET-LEMAITRE</b><br><b>SYNTHELABO</b><br><b>Département Brevets</b><br><b>22, avenue Galilée</b><br><b>92350 LE PLESSIS ROBINSON</b><br><br>n° du pouvoir permanent <b>PG 5811</b> références du correspondant <b>ETL/an</b> téléphone <b>0145375507</b> |  |
| 2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle<br><input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire<br><input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen<br><div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> demande initiale<br/> </div> |  | n° du pouvoir permanent <b>PG 5811</b> références du correspondant <b>ETL/an</b> téléphone <b>0145375507</b><br><input type="checkbox"/> certificat d'utilité n°    date   |  |
| Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> diffère <input checked="" type="checkbox"/> immédiat<br>Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non  |  |  |  |
| Titre de l'invention (200 caractères maximum)<br><b>Utilisation de dérivés de l'acide succinique pour obtenir un médicament destiné au traitement de l'inflammation.</b>  |  |  |  |
| 3 DEMANDEUR (S) n° SIREN<br>Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination<br><br><b>SYNTHELABO</b>   |  | code APE-NAF<br><br>Forme juridique<br><br><b>Société Anonyme</b>  |  |
| Nationalité (s) <b>française</b><br>Adresse (s) complète (s)<br><b>22, avenue Galilée</b><br><b>92350 LE PLESSIS ROBINSON</b>   |  | Pays<br><br><b>FRANCE</b>  |  |
| En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre   |  |  |  |
| 4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée  |  |  |  |
| 5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission   |  |  |  |
| 6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE<br>pays d'origine    numéro    date de dépôt    nature de la demande  |  |  |  |
| 7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°    date    n°    date  |  |  |  |
| 8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE<br>(nom et qualité du signataire)<br><br><b>E. THOURET-LEMAITRE</b>   |  | SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION    SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI<br>   |  |



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

## DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

### DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 Paris Cédex 08  
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 05978

### TITRE DE L'INVENTION :

Utilisation de dérivés de l'acide succinique pour obtenir un médicament destiné au traitement de l'inflammation

### LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

SYNTHELABO

22 avenue Galilée

92350 LE PLESSIS ROBINSON

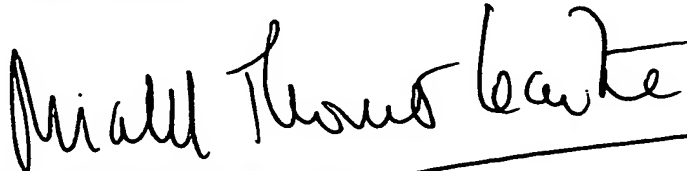
DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

CAILLE Dominique 14 Sentier des Essarts  
92190 Meudon

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

6 août 1999

  
E. THOURET-LEMAÎTRE

# DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

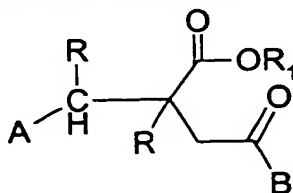
| PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDECATIONS<br>OU PLANCHE(S) DE DESSIN |              |            | R.M.* | DATE<br>DE LA<br>CORRESPONDANCE | TAMPON DATEUR<br>DU<br>CORRECTEUR |
|--|--------------|------------|-------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Modifiée(s)  | Supprimée(s) | Ajoutée(s) |       |                                 |                                   |
| 2  |              |            |       | 10 Aout 99                      |                                   |
| 7  |              |            | X     | 19 Aout 99                      | AMH 30 AOUT 1999                  |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |
|  |              |            |       |                                 |                                   |

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.512-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

# UTILISATION DE DÉRIVÉS DE L'ACIDE SUCCINIQUE POUR OBTENIR UN MÉDICAMENT DESTINÉ AU TRAITEMENT DE L'INFLAMMATION

La présente invention a pour objet l'utilisation de dérivés de l'acide succinique, décrits dans le brevet EP 0 507 534, pour obtenir un médicament destiné au traitement de l'inflammation.

Les dérivés de l'acide succinique répondent à la formule générale (I) :

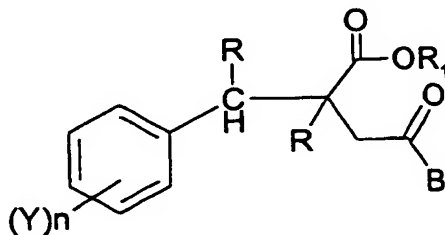


(I)

dans laquelle :

A représente un groupe phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi un halogène, un groupe  $C_{1-6}$  alkyle,  $C_{1-6}$  alcoxy; un thiényl, furyl, pyridyl ou un cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone; B représente groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote; chaque R représente un atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique; R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe  $C_{1-6}$  alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone; quand il y a des isomères géométriques, chaque isomère géométrique, ses isomères E et ses isomères Z, ses isomères cis et ses isomères trans.

Plus particulièrement, les dérivés de l'acide succinique tels que définis ci-dessus représentent des composés de formule (I)

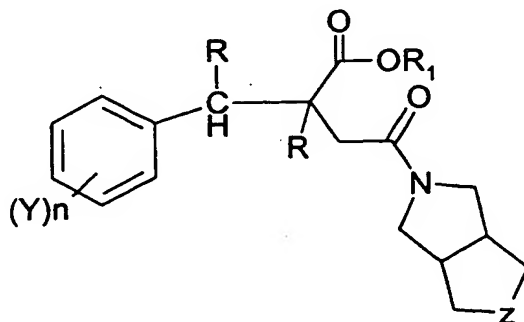


(I)

dans laquelle :

- B représente groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote ; chaque R représente un atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique ; R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone ; Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle ou C<sub>1-6</sub> alcoxy et n représente 1, 2 ou 3.

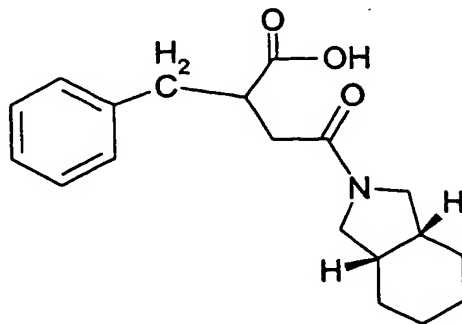
Parmi ces derniers, les composés préférés sont de formule (I):



(I)

dans laquelle Z représente un groupe éthylène ou un groupe vinylène.

Plus spécifiquement, l'acide (E)-2-benzylidène-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinyloxy)propionique de formule



(II)

est préféré.

Les composés de formule générale (I) peuvent comprendre un ou plusieurs atomes de carbone asymétrique. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également partie de l'invention.

10

Dans la présente demande halogène représente un atome d'iode, chlore, brome ou fluor.

Les composés de l'invention ont été soumis à des tests biologiques destinés à mettre en évidence leur activité anti-inflammatoire.

15

L'activité *in vivo* des composés de la présente invention a été étudiée dans un modèle expérimental d'inflammation plantaire chez le rat.

L'oedème inflammatoire de la patte de rat induit par l'injection intradermique de carraghénine (CAR) (1%, v/v) est réalisé et évalué selon la méthode de LOMBARDINO J.G. et al. (Acidic anti-inflammatory agents- Correlation of some physical, pharmacological and clinical data, *Arzneim-Forsch. Drug Res.*, **25**, 10, 1629-1635 (1975))

25

Les composés de l'invention sont administrés oralement 1 heure avant l'injection de CAR. Une solution de CAR à 1% dans une solution saline est injectée par voie s.c. dans la partie sous-plantaire de la patte postérieure droite de rat.

Le volume de la réaction inflammatoire est mesuré par plethysmographie après 1,5; 3 et 4,5 heures de l'injection de CAR.

30

Les composés de l'invention à des doses comprises entre 0,5 et 10 mg/kg par voie orale, confèrent une inhibition durable de l'inflammation de l'ordre de 20 à 90 % par rapport au contrôle. De préférence, les composés de l'invention présentent à des doses de 10mg/kg une inhibition de l'inflammation de l'ordre de 50 à 90%.

Les résultats montrent que les composés de l'invention présentent *in vivo* des propriétés anti-inflammatoires. Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles, plus particulièrement dans les neuropathies du diabétique, les polyarthrites, les arthroses, les lombalgies, les douleurs traumatologiques et les inflammations dans le domaine ORL.

Les composés de l'invention peuvent être présentés, en association avec tout excipient approprié, sous toute forme convenant à une administration par voie orale ou parentérale, par exemple, sous forme de comprimés, des gélules, des dragées, ou des solutions buvables ou injectables.

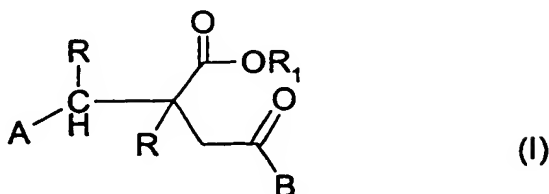
Les composés de l'invention peuvent être administrés à des doses quotidiennes comprises entre environ 1 et 100 mg chez l'adulte par voie orale, ou entre environ 0,1 et 100 mg par voie parentérale.



## Revendications

## 1. Utilisation d'un composé de formule (I)

5



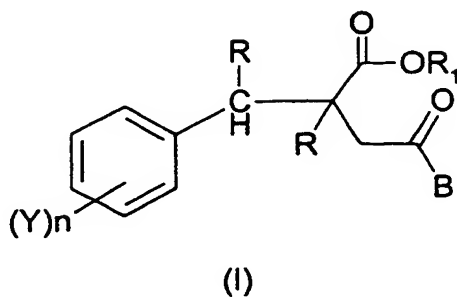
10 dans laquelle :

A représente un groupe phényle éventuellement substitué par un, deux ou trois substituants choisis parmi un halogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, C<sub>1-6</sub> alcoxy; un thiényle, furyle, pyridyle ou un cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone;

B représente groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote ; chaque R représente un atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique ; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone ; quand il y a des isomères géométriques, chaque isomère géométrique, ses isomères E et ses isomères Z, ses isomères cis et ses isomères trans; éventuellement sous la forme d'un énantiomère, diastéréoisomère ou d'un mélange de ces différentes formes, y compris d'un mélange racémique, ainsi que les sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables de l'une de ces formes,

pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'inflammation.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est le composé :

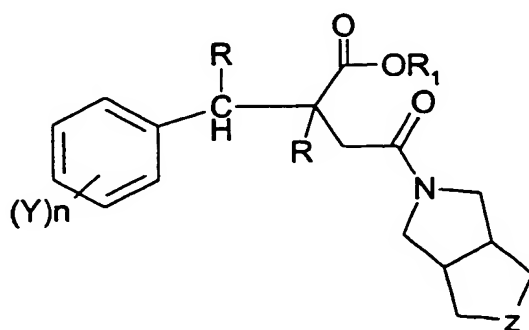


5 dans laquelle :

B représente groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote ; chaque R représente un atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique ; R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone ; Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle ou C<sub>1-6</sub> alcoxy et n représente 1, 2 ou 3

15

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est le composé



20

25

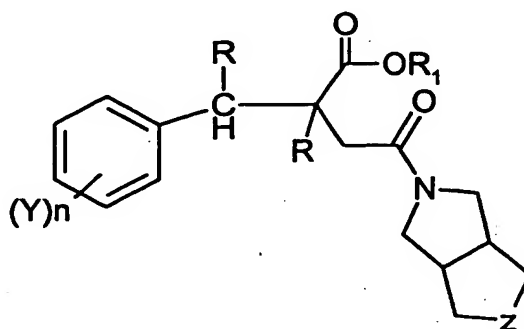
(I)

dans laquelle Z représente un groupe éthylène ou un groupe vinyène.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé est l'acide (E)-2-benzylidène-3-(cis-hexahydro-2-isoindolylcarbonyl)propionique.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement neuropathies du diabétique, les polyarthrites, les arthroses, les lombalgies, les douleurs traumatologiques, les inflammations dans le domaine ORL.

B représente groupe aminobicyclique qui consiste en un composé cyclique amino à 5 ou 6 chaînons condensé avec un noyau cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons qui peut avoir 1 ou 2 liaisons insaturées, avec la condition que B soit lié à l'atome de carbone du groupe carbonyle sur l'atome d'azote ; chaque R représente un atome d'hydrogène ou les restes R sont combinés ensemble pour former une liaison chimique ; R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone ; Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle ou C<sub>1-6</sub> alcoxy et n représente 1, 2 ou 3.

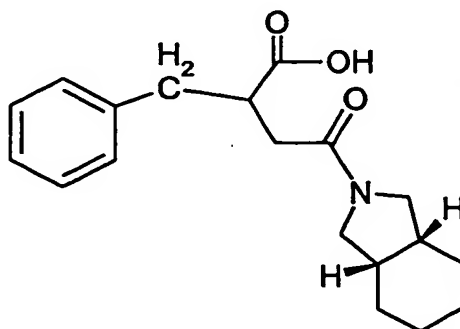
Parmi ces derniers, les composés préférés sont de formule (I):



(I)

dans laquelle Z représente un groupe éthylène ou un groupe vinylène.

Plus spécifiquement, l'acide 2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylicarbonyl)propionique de formule



(I)

est préféré.

Les composés de formule générale (I) peuvent comprendre un ou plusieurs atomes de carbone asymétrique. Ils peuvent donc exister sous forme

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé est l'acide 2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoindolinylicarbonyl)propionique.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- 10 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement neuropathies du diabétique, les polyarthrites, les arthroses, les lombalgies, les douleurs traumatologiques, les inflammations dans le domaine ORL.